



MONOGRAPHIE

Cancer du sein : d'importants progrès thérapeutiques, mais la mortalité reste élevée

Jean-Yves Pierga*

Le cancer du sein demeure aujourd'hui en France le premier cancer de la femme à la fois en termes d'incidence (50 000 nouveaux cas par an) et de mortalité (11 000 décès annuels). Cependant son pronostic global s'est considérablement amélioré avec des taux de survie supérieurs à 80 % à plus de 5 ans. Les raisons de cette amélioration restent discutées entre ce qui doit être attribué à un dépistage qui permet de diagnostiquer des tumeurs à un stade plus précoce, et donc de meilleur pronostic, et ce qui est lié à une plus grande efficacité des traitements systémiques adjuvants comme l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Ce débat a rebondi récemment avec la publication de plusieurs études pointant un surdiagnostic de cancer du sein lié au dépistage, c'est-à-dire un diagnostic de cancers indolents qui ne seraient jamais devenus symptomatiques. Cependant, malgré cela, le dépistage organisé par mammographie tous les 2 ans reste tout à fait utile dans un cadre bien défini chez les femmes entre 50 et 70 ans. Par ailleurs, les femmes porteuses de mutations de prédisposition comme celles des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* doivent bénéficier de programmes de surveillance et de dépistage très spécifiques impliquant d'autres techniques d'imagerie comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La chirurgie prophylactique (mastectomie et/ou annexectomie) fait partie des options à proposer à ces femmes dans un cadre spécialisé et pluridisciplinaire.

* Département d'oncologie médicale, Institut Curie, 75005 Paris ;
université Paris Descartes, 75006 France, France.
jean-yves.pierga@curie.net

Désescalade thérapeutique

L'amélioration du pronostic pour un cancer qui touche près d'une femme sur 8 ou 9 au cours de sa vie entraîne une augmentation très importante de la prévalence de cette maladie dans la population. Des femmes toujours plus nombreuses sont confrontées à la vie après un cancer, c'est-à-dire aux séquelles physiques, psychologiques, affectives et sociales de la maladie et des traitements. L'évolution actuelle des traitements tend donc vers une désescalade thérapeutique pour les cas les plus favorables afin d'en limiter les conséquences à long terme. Ainsi, les séquelles esthétiques de la chirurgie sont diminuées par plus d'interventions conservatrices combinées à la radiothérapie, l'utilisation de techniques d'oncoplastie ou de traitements néoadjuvants visant à réduire le volume tumoral en préopératoire. Les séquelles fonctionnelles sont réduites par l'utilisation croissante de la technique du ganglion sentinelle. Les indications de chimiothérapie adjuvante pourraient être restreintes lorsque le profil biologique, évalué par des outils moléculaires, est jugé favorable. L'amélioration des techniques d'irradiation limite également les conséquences de la radiothérapie à long terme. Il faut cependant prendre garde que la baisse simultanée de l'agressivité des thérapeutiques locales et systémiques ne s'accompagne pas d'une remise en cause des bons résultats obtenus jusqu'à présent.

Progrès de la classification, progrès thérapeutiques

Une évolution majeure dans la prise en charge du cancer du sein depuis le début des années 2000 a été l'adoption de nouvelles classifications des tumeurs basées sur le profil moléculaire obtenu sur puce d'expression et confirmé par l'immunohistochimie. Cela a abouti à différencier des sous-types de tumeurs d'évolution et de prise en charge thérapeutique différentes comme les tumeurs surexprimant l'oncogène HER2 (15 % environ des cancers), les tumeurs dites triple négatives (15 % environ n'exprimant ni les récepteurs aux estrogènes ou à la progestérone, ni HER2) et les autres tumeurs se partageant entre les luminales A, exprimant les récepteurs hormonaux mais faiblement proliférantes, et les luminales B, exprimant les récepteurs hormonaux et plus proliférantes. Les progrès des techniques d'analyse incluant le séquençage de nouvelle génération a rendu encore plus complexe la classification de ces tumeurs, mais laissent entrevoir l'identification de nouvelles cibles et niches thérapeutiques (mutation HER2 ou HER3, amplification du *fibroblast growth factor receptor*, anomalie de la réparation de l'ADN, etc.)

Ainsi, des progrès thérapeutiques considérables ont été obtenus dans les formes dites HER2+ grâce à l'adjonction à la chimiothérapie conventionnelle de thérapies ciblées comme le trastuzumab, un anticorps monoclonal. L'évolution de cette forme de cancer du sein, qui était considérée comme une de celles dont le pronostic était des plus défavorables, s'est nettement améliorée, avec des prolongations importantes de survie à la phase métastatique et des gains en pourcentage de curabilité à la phase précoce. La combinaison avec d'autres thérapies ciblées (inhibiteur de tyrosine kinase ou autres anticorps) est dès maintenant intégrée dans la prise en charge standard.

Le traitement des formes dites luminales repose en grande partie sur l'hormonothérapie soit par anti-estrogènes, soit par inhibiteurs de l'aromatase. Ces traitements, déjà anciens, ont récemment évolué avec l'apparition des inhibiteurs de la voie mTOR comme l'évérolimus au stade avancé, mais également par une réflexion sur la prolongation au-delà de 5 ans des traitements adjuvants en raison des risques continus de récurrence tardive de ses formes qui paraissaient plus indolentes. Pour d'autres formes comme les cancers dits triple négatifs, en revanche, l'impasse thérapeutique demeure, tout au moins au stade avancé.

Une forme de personnalisation de la prise en charge repose également sur le traitement néoadjuvant qui permet de diminuer le nombre de mastectomies, mais aussi d'évaluer la sensibilité de la tumeur au traitement systémique, à la différence de la situation adjuvante où il n'existe aucun test pour évaluer l'impact du traitement en dehors de l'absence de récurrence à long terme. Le taux de réponses histologiques complètes à la fois dans le sein et dans les ganglions est un facteur pronostique majeur qui tend à être utilisé comme critère d'évaluation pour la validation de nouvelles molécules.

Cancer métastatique

Malgré ces améliorations dans la prise en charge, une dissémination métastatique peut survenir soit d'emblée – rarement –, soit plus ou moins rapidement au cours du suivi. Le cancer du sein métastatique demeure une maladie incurable, même s'il existe une frange de patientes ayant des survies très prolongées. Bien que la durée de survie se soit améliorée aux cours des dernières décennies, les médianes restent autour de 24 à 30 mois. Les objectifs de la prise en charge sont palliatifs malgré de possibles réponses tumorales complètes lors des premières lignes de traitement. Une succession généralement de monothérapies, en dehors des traitements ciblés, tenant compte du meilleur compromis entre efficacité antitumorale, tolérance et qualité de vie, est proposée aux patientes en les informant des choix possibles et des objectifs réalistes atteignables. Un recours précoce aux soins de support est à privilégier pour assurer une continuité des soins lorsque les thérapies spécifiques sont épuisées, ainsi que la participation, dans la mesure du possible, à des essais thérapeutiques.

Les données récentes concernant l'histoire naturelle du cancer du sein, les méthodes diagnostiques en imagerie et anatomo-pathologie, les techniques thérapeutiques systémiques et loco-régionales dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire font ainsi l'objet de cette monographie réunissant la contribution précieuse d'un ensemble d'experts français dans ce domaine qui évolue rapidement pour une pathologie tumorale si fréquente. •

J.-Y. Pierga déclare des interventions ponctuelles pour Roche, GSK, Amgen, Novartis, Johnson et Johnson ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Eisai, Roche, Sanofi, Genomic Health.

Vous recherchez un **auteur** en particulier ?
Ne perdez plus de temps...

Utilisez **DOC DOC**,
le moteur de recherche de
La Revue du Praticien



**DOC
DOC!**
LA REVUE DU PRATICIEN

Rendez-vous sur : larevuedupraticien.fr/docdoc